Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Re-evaluation Decision Document RRD2001-02

n-Octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK Synergist 264)

The purpose of this document is to notify registrants, pesticide regulatory officials, and the Canadian public of the status of the re-evaluation of *n*-octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK Synergist 264).

Registrants, pesticide regulatory officials, and other interested parties were notified in June 1990 by Announcement Document A90-01, Re-evaluation of Personal Insect Repellents, of the Pesticides Directorate, Agriculture Canada, that such repellents would be re-evaluated under Section 19 of the Pest Control Products (PCP) Regulations. The registrants of personal insect repellent products were asked to submit, within 6 months, indices to all known toxicology and efficacy studies on their products and copies for re-evaluation of any of the studies that had not already been submitted.

Eight active ingredients were named in Announcement Document A90-01, but only one is considered in this report, namely MGK Synergist 264 (*n*-octyl bicycloheptene dicarboximide) as used in personal insect repellents (the other uses of MGK Synergist 264, in insecticide products, are not currently under re-evaluation). Of the seven other active ingredients named in the announcement, three (citronyl, dimethyl phthalate, and ethyl hexanediol) are no longer registered, two (oil of citronella and oil of lavender) are still used in registered personal repellents and are being re-evaluated separately, and the re-evaluation of *N,N*-diethyl-meta-toluamide (DEET) and MGK Repellent 326 (di-*n*-propyl isocinchomeronate) is completed and will be discussed in separate documents.

(publié aussi en français) **December 12, 2001**

This document is published by the Submission Coordination and Documentation Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-31455-7
Catalogue number: H113-12/2001-2E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2001

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Risk Assessment

A full battery of studies (except for neurotoxicity studies) was submitted for re-evaluation. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) carried out the standard process of evaluating the studies and calculating potential exposure as a result of the use of products containing MGK 264. Initially, margins of exposure (MOEs) were calculated for MGK 264 alone, although MGK 264 is only registered in products as a mixture with DEET in concentrations ranging from 2 to 6%.

Because of the lack of neurotoxicity data for MGK 264 and the concerns about neurotoxicity in insect repellents, an MOE of 300 was targeted for MGK 264 instead of the standard MOE of 100. Based on the acute risk assessment, only products which contain 2% of MGK 264 would achieve the MOE of 300, but they would have to be restricted to adults only; all concentrations resulted in inadequate MOEs in the acute risk assessment for children, based on multiple applications. Intermediate-term MOEs were unacceptable for all populations (i.e., adults and children) at all concentrations.

Currently there are no insect repellents registered which contain MGK 264 alone as the active ingredient. MGK 264 is generally used as a synergist for and is co-formulated with DEET and MGK 326 in insect repellents. It is meant to slow down the detoxification of a chemical in the target species. It is not known, however, if and how MGK 264 enhances the repellency of DEET and MGK 326. MGK 264 is claimed to enhance the efficacy of DEET, i.e., to be a synergist, however, as its synergistic effects on DEET toxicity to humans are unknown, an MOE of 1000 is targeted for DEET when combine in an insect repellent with MGK 264. The extra 10-fold uncertainty factor for DEET is required due to lack of toxicity data that provide information on the potential interaction between DEET and MGK 264. The results of the DEET risk assessment did not show an MOE of 1000 or greater in any DEET insect repellent. Due to the potential synergistic effects on DEET in humans, the PMRA has concluded that MGK 264 should not be formulated with any DEET insect repellent until the safety of these combinations is ascertained. As indicated in the Regulatory Decision, steps have been taken to cause the marketing of these products to be terminated.

Efficacy Assessment of Mixtures of DEET, MGK Repellent 326, and MGK Synergist 264

As stated in Announcement Document A90-01, Re-evaluation of Personal Insect Repellents, one of the six factors in the decision to re-evaluate personal insect repellents was that "There is some uncertainty that all registered products are efficacious for the pests, uses and protection times claimed." This led to the call for efficacy data and to a literature survey carried out by the PMRA.

Most of the efficacy data reviewed as a part of the re-evaluation of all of the personal insect repellents were gathered by treating the forearms or lower legs of test subjects with standard dosages of the repellent and exposing the treated areas continuously or intermittently to unfed insects in a cage or biting populations in the field. The usual index of efficacy has been the complete protection time (CPT), which is defined as the time from application of the repellent to the first *confirmed* bite (a bite followed by another within 30 min). This is an appropriate index

for end-use products because most users want *complete* protection rather than partial protection for a longer period.

Most laboratory tests used the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.), or the stable fly, *Stomoxys calcitrans* (L.), reared under standard conditions and uniform in age and nutritional state. The repellents were applied at standardized dosages to human forearms, which were exposed to mosquitoes or stable flies in a test cage for a few minutes at 30-min intervals until bites were received at two consecutive exposures. The CPT was the time between treatment and the first confirmed bite.

In field tests against mosquitoes and other biting flies, the test surfaces were the bared forearms of each subject, from wrist to elbow, or the legs from ankle to knee, depending on the attack behaviour of the insects concerned.

In Table 1, the mean CPT values for mixtures of DEET, MGK Repellent 326, and MGK Synergist 264 against mosquitoes in one laboratory study and one field study at Ste.-Anne-de-Bellevue, Quebec, are compared with expected CPT values for solutions of DEET alone, at concentrations equivalent to DEET plus all the other actives combined in the mixtures and to the DEET only in the mixtures.

CPT values for 20% DEET + 4% MGK 264 against mosquitoes were shorter than those calculated for 24% and 20% DEET alone. Mixtures of DEET + MGK 326 + MGK 264 generally remained effective against mosquitoes for about as long as would be expected for equivalent concentrations of DEET alone. The products tested do not cover the full range of concentrations of actives in currently registered products, and there are not enough data to perform regression analyses or derive expected CPT values for the mixtures against mosquitoes.

No data were found to support the label claims of efficacy of these mixtures against other pests (black flies, biting midges, deer flies, stable flies, fleas, chiggers, and ticks).

Table 1 **Complete protection times (CPTs) for mixtures of DEET with other active ingredients compared with those for equivalent dosages of DEET alone**

	CPT (min)		
		Expected*	
Mixture	**Measured**	**DEET plus all other actives**	**DEET only**
Laboratory study, mosquitoes, *Aedes aegypti* (L.)			
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	250	265	228
Field study, mosquitoes, *Aedes* spp.			
20% DEET + 4% MGK 264	247	346	319
7% DEET + 2% MGK 326 + 1% MGK 264	214	214	160
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	277	265	228
25% DEET + 5% MGK 326 + 2% MGK 264	371	390	352

Conclusions

The PMRA has concluded that there is insufficient justification to maintain registration of mixtures of MGK 264 with DEET and with DEET and MGK 326. Due to the extra uncertainty factor which had to be added to account for the unknowns of the combination of MGK 264 with DEET, an adequate MOE cannot be achieved for the DEET. In addition, the data available do not show any consistent or significant gain in CPT against mosquitoes for the products with DEET + MGK 264 or with DEET + MGK 326 + MGK 264 compared with DEET alone at equivalent concentrations. Since the only reason to add MGK Synergist 264 would be to increase efficacy, there is no justification for continued registration of products containing MGK 264 based on the efficacy evaluation.

Regulatory Decision

In light of the conclusions outlined above, the registrant (McLaughlin, Gormley, King Company) of technical-grade MGK Synergist 264, and the manufacturing concentrates containing them, has discontinued sale and distribution of the technical active ingredient and the manufacturing concentrates for use in personal insect repellents, pursuant to Section 16 of the PCP Regulations.

The PMRA has notified registrants of end-use products of this decision and anticipates that registrants will request a voluntary discontinuation of the sales of their products containing MGK

Synergist 264 for use in personal insect repellents, pursuant to Section 16 of the PCP Regulations. The effect of voluntary discontinuation would be that product could no longer be sold by registrants effective August 31, 2002. Under authority of Section 16 of the PCP Regulations, distribution and sale of product by other than the registrant would be permitted until December 31, 2002. Voluntary discontinuation of sales by a registrant is an alternative to the taking of action against the registration as a means of terminating the marketing of a product.

The decisions outlined in this Decision Document conclude the re-evaluation by the PMRA of the use of MGK Synergist 264 in personal insect repellent products.

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Décision de réévaluation

RRD2001-02

n-Octylbicycloheptènedicarboximide (MGK Synergist 264)

L'objet du présent document est d'informer les titulaires, les responsables de la réglementation des pesticides et la population canadienne de l'état des travaux de réévaluation du *n*-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK Synergist 264).

Les titulaires, les responsables de la réglementation des pesticides et les autres parties intéressées ont été avisés en juin 1990, par l'Avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges corporels*, de la Direction des pesticides, d'Agriculture Canada, que ces insectifuges seraient réévalués conformément à l'article 19 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA). Les titulaires d'homologation de ces produits ont été invités à présenter dans les 6 mois les références à toutes les études portant sur la toxicologie et l'efficacité de leurs produits, ainsi que des exemplaires, à des fins de réévaluation, de toutes les études qui n'auraient pas été soumises précédemment.

Huit matières actives étaient mentionnées dans l'avis A90-01 mais il est question d'une seule d'entre elles dans ce rapport, le MGK Synergist 264 (*n*-octylbicycloheptène-dicarboximide), tel qu'utilisé dans les insectifuges corporels (les autres utilisations du MGK Synergist 264 dans les produits insecticides ne font pas actuellement l'objet d'une réévaluation). Des sept autres matières actives mentionnées dans l'avis, trois (citronyle, phtalate de diméthyle et éthylhexanediol) ne sont plus homologuées, deux (huile de citronelle et huile de lavande) sont encore employées dans des insectifuges corporels homologués et font l'objet d'une réévaluation séparée, et enfin la réévaluation de N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) et du MGK Repellent 326 (isocinchoméronate de di-*n*-propyle) est terminée et sera examinée dans des documents distincts.

(also available in English)

Le 12 décembre 2001

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN:0-662-86574-X
Numéro de catalogue : H113-12/2001-2F

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représenté par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2001

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Évaluation du risque

Une batterie complète d'études (à l'exception des études de neurotoxicité) a été présentée aux fins de la réévaluation. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a appliqué le processus normal pour évaluer les études et calculer l'exposition potentielle résultant de l'emploi de produits contenant du MGK 264. Au départ, on a calculé les marges d'exposition (ME) pour le MGK 264 seul, même si ce dernier est uniquement homologué dans des produits sous forme de mélange avec du DEET à des concentrations se situant dans une plage de 2 à 6 %.

Par suite du manque de données de neurotoxicité pour le MGK 264 et de craintes au sujet de la neurotoxicité des insectifuges, une ME de 300, au lieu de la norme de 100, a été ciblée pour le MGK 264. D'après l'évaluation du risque correspondant à une toxicité aiguë, une ME de 300 s'appliquerait uniquement aux produits renfermant 2 % de MGK 264, à la condition, cependant, qu'ils soient limités aux adultes; toutes les concentrations ont donné des ME inadéquates lors de l'évaluation du risque correspondant à une toxicité aiguë et à des applications multiples chez les enfants. Les ME à moyen terme (exposition prolongée) étaient inacceptables quel que soit le segment de la population (c.-à-d. pour les adultes et les enfants), et ce à toutes les concentrations.

Actuellement, aucun insectifuge renfermant uniquement du MGK 264 comme matière active n'est homologué. Dans les insectifuges, le MGK 264 est généralement utilisé comme synergiste et co-formulé avec le DEET et le MGK 326. Il est censé ralentir la détoxification d'un produit chimique chez l'espèce ciblée. Cependant, on ne sait pas si et comment le MGK 264 améliore le pouvoir insectifuge du DEET et du MGK 326. Le MGK 264 est censé améliorer l'efficacité du DEET, c.-à-d. être un synergiste, cependant, étant donné que ses effets synergistes sur la toxicité du DEET chez l'homme ne sont pas connus, on cible une ME de 1000 pour le DEET combiné avec le MGK 264 dans un insectifuge. Le facteur additionnel d'incertitude de 10 pour le DEET est requis en raison du manque de données de toxicité qui permettraient de déterminer l'interaction potentielle entre le DEET et le MGK 264. Les résultats de l'évaluation du risque associé au DEET n'ont pas révélé de ME égale ou supérieure à 1000 pour aucun des insectifuges à base de DEET. Vu les possibles effets synergistes du DEET chez l'homme, l'ARLA en est arrivé à la conclusion que le MGK 264 ne devrait être formulé avec un insectifuge à base de DEET qu'une fois l'innocuité de ces combinaisons démontrée. Comme il est indiqué dans la « Décision réglementaire », on a décidé de mettre fin en plusieurs étapes à la commercialisation de ces produits.

Évaluation de l'efficacité des mélanges de DEET, de MGK Repellent 326 et de MGK Synergist 264

Comme on l'a dit dans l'avis A90-01, *Réévaluation des insectifuges corporels*, l'un des six facteurs dans la décision de réévaluation des insectifuges corporels était l'existence « d'une incertitude concernant l'efficacité alléguée de tous les produits homologués quant aux organismes repoussés, aux utilisations et à la durée de la protection mentionnée ». Cela a conduit à un appel de données sur l'efficacité des produits et à un dépouillement bibliographique par l'ARLA.

La majeure partie des données sur l'efficacité examinées provient de l'application de doses standards d'insectifuge sur l'avant-bras ou le bas des jambes, et de l'exposition continuelle ou intermittente des surfaces traitées à des insectes en cage privés de repas sanguin ou à des populations d'insectes piqueurs en liberté. La durée de protection totale (DPT) est l'indice d'efficacité le plus courant. La DPT est égale à l'intervalle entre l'application de l'insectifuge et la première morsure *confirmée* (une morsure suivie d'une autre dans les 30 min). Cela constitue un indice approprié pour les PC parce que la plupart des utilisateurs souhaitent une protection complète, plutôt que partielle, pendant une période prolongée.

Pour la plupart des essais au laboratoire, les chercheurs ont utilisé le moustique de la fièvre jaune, *Aedes aegypti* (L.), ou la mouche piquante des étables, *Stomoxys calcitrans* (L.), élevés dans des conditions uniformes, du même âge et dans le même état nutritif. Les insectifuges ont été appliqués en doses standards sur l'avant-bras de personnes introduit dans une enceinte pour être exposé à des moustiques ou à des mouches piquantes des étables pendant quelques minutes à des intervalles de 30 min, jusqu'à ce que le volontaire se soit fait mordre au cours de deux périodes consécutives d'exposition. La DPT est égale à l'intervalle entre le traitement et la première morsure confirmée.

Lors des essais au champ avec les moustiques et d'autres mouches piquantes, l'avant-bras dénudé des volontaires, du poignet au coude, ou la jambe, de la cheville au genou, selon le comportement d'attaque des insectes, constituaient la surface exposée.

Dans le Tableau 1, on compare les valeurs moyennes DPT obtenues à l'aide des mélanges de DEET, de MGK Repellent 326 et de MGK Synergist 264 contre des moustiques dans une étude en laboratoire et une étude sur le terrain à Sainte-Anne-de-Bellevue (Québec) et les valeurs DPT prévues pour les solutions de DEET seul, à des concentrations équivalant au DEET plus toutes les autres matières actives combinés dans les mélanges et au DEET seul dans les mélanges.

Les DPT contre les moustiques à l'aide du mélange à 20 % DEET + 4 % MGK 264 étaient moins longues que celles calculées pour les mélanges à 24 % et 20 % de DEET utilisé seul. Les mélanges de DEET + MGK 326 + MGK 264 restaient généralement efficaces contre les moustiques aussi longtemps que les mélanges avec des concentrations équivalentes de DEET seul. Les produits expérimentés ne couvrent pas toute la plage des concentrations de matières actives présentes dans les produits actuellement homologués, et on ne possède pas assez de données pour effectuer des analyses par régression ou dériver les DPT probables contre les moustiques à l'aide des mélanges.

Il n'y avait aucune donnée justifiant les allégations d'efficacité de ces mélanges contre d'autres organismes nuisibles (mouches noires, brûlots, taons, mouches piquantes des étables, puces, aoûtats et tiques).

Tableau 1 Durées de protection totale (DPT) à l'aide des mélanges de DEET avec d'autres matières actives comparativement aux DPT avec des doses équivalentes de DEET seul

	DPT (min)		
		Prévu*	
Mélange	**Mesuré**	**DEET plus toutes les autres matières actives**	**DEET seul**
Moustiques, *Aedes aegypti* (L.)			
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	250	265	228
Moustiques, *Aedes* spp. (terrain)			
20% DEET + 4% MGK 264	247	346	319
7% DEET + 2% MGK 326 + 1% MGK 264	214	214	160
11% DEET + 1% MGK 326 + 2% MGK 264	277	265	228
25% DEET + 5% MGK 326 + 2% MGK 264	371	390	352

Conclusions

L'ARLA en est arrivé à la conclusion qu'on ne dispose pas d'une justification suffisante pour maintenir l'homologation des mélanges de MGK 264 avec le DEET et de DEET avec le MGK 326. Vu le facteur d'incertitude supplémentaire qui a dû être ajouté pour rendre compte des inconnus de la combinaison du MGK 264 avec le DEET, il n'a pas été possible d'obtenir une ME adéquate pour le DEET. De plus, les données disponibles ne révèlent aucun gain sensible ou significatif dans la DPT contre les moustiques à l'aide des produits avec DEET+ MGK 264 ou avec DEET + MGK 326 + MGK 264 comparativement au DEET seul à des concentrations équivalentes. Étant donné que la seule raison d'ajouter le MGK Synergist 264 serait d'augmenter l'efficacité, rien ne justifie l'homologation permanente de produits contenant le MGK 264, fondée sur l'évaluation de l'efficacité.

Décision réglementaire

À la lumière des conclusions ci-dessous, le titulaire de l'homologation (McLaughlin, Gormley, King Company) du MGK Synergist 264 de qualité technique et des concentrés de fabrication qui en renferment, a cessé la vente et la distribution de la matière active de qualité technique et des concentrés de fabrication pour insectifuges corporels, conformément à l'article 16 du RPA.

L'ARLA a avisé les titulaires d'homologation de préparations commerciales au sujet de cette décision et elle anticipe que ils demanderont de cesser volontairement la vente de leurs produits contenant du MGK Synergist 264 pour utilisation dans les insectifuges corporels, conformément à l'article 16 du RPA. En cessant volontairement ses ventes, le titulaire d'homologation ne pourra plus vendre ce produit après le 31 août 2002. En vertu de l'article 16 du RPA, la distribution et la vente du produit par d'autres que le titulaire seraient permises jusqu'au 31 décembre 2002. La cessation volontaire des ventes par le titulaire, en mettant fin à la commercialisation d'un produit, évite d'avoir à prendre des mesures contre l'homologation.

Les décisions spécifiées dans le présent document mettent un point final à la réévaluation de l'utilisation du MGK Synergist 264 dans les insectifuges corporels.